

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0004605500

WPI ACC NO: 1988-361271/

**Tumour tissue thermotherapy medicaments - contg. substance strongly
absorbent in red or near IR and selectively deposited in tumour tissue,
e.g. methylene blue**

Patent Assignee: FR-SCHILLER-UNIV JENA (UYJE)

Inventor: DIETEL W; KONIG K

Patent Family (1 patents, 1 countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update
DD 259351	A	19880824	DD 301387	A	19870402	198851 B

Priority Applications (no., kind, date): DD 301387 A 19870402

Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
DD 259351	A	DE	3	0	

Alerting Abstract DD A

In the prodn. of a medicaments for the thermal treatment of tumour tissue by irradiation with radiation (pref. laser radiation) falling within the optical window of biological tissue, pharmaceutical preparations contg. a substance which can be selectively deposited in the tissue and which is strongly absorbing in the red and/or rear infrared spectral range are converted into suitable dosage forms.

The red/rear infrared absorbing substance is pref. methylene blue, a reduced porphyrin or its aggregate, or a phthalocyanine.

USE/ADVANTAGE - Treatment of tumours and skin diseases such as psoriasis. Non-surgical treatment is made possible, and damage to healthy tissue is minimised.

Class Codes

(Additional/Secondary): A61K-031/54, A61N-005/00
DWPI Class: B02; S05; P34

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 259 351 A1

4(51) A 61 K 31/54
A 61 K 31/395
A 61 N 5/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP A 61 K / 301 387 5	(22)	02.04.87	(44)	24.08.88
(71)	Friedrich-Schiller-Universität Jena, August-Bebel-Straße 4, Jena, 6900, DD				
(72)	König, Karsten; Dietel, Wieland, Dr., DD				

(54)	Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels für die thermische Behandlung von tumorösem Gewebe				
------	--	--	--	--	--

(55) tumoröses Gewebe, thermische Behandlung, Laserstrahlung, selektive Ablagerung, Methylenblau, reduziertes Porphyrin, Phtalocyanin

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels für die Bestrahlung von mit dem Mittel angereichertem tumorösem Gewebe mit einer im optischen Fenster von biologischem Gewebe liegenden Strahlung, vorzugsweise Laserstrahlung. Das Mittel enthält eine im Gewebe selektiv ablagerbare, im roten und/oder nahen infraroten Spektralbereich stark absorbierende Substanz. Diese Forderung erfüllen z. B. Methylenblau, reduzierte Porphyrine oder deren Aggregate oder Phtalocyanin.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels für die thermische Behandlung von tumorösem Gewebe durch Bestrahlung mit einer im optischen Fenster von biologischem Gewebe liegenden Strahlung, vorzugsweise Laserstrahlung, **dadurch gekennzeichnet**, daß pharmazeutische Zusammensetzungen in eine geeignete Applikationsform überführt werden, die eine im Gewebe selektiv ablagerbare, im roten und/oder nahen infraroten Spektralbereich stark absorbierende Substanz enthalten.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als absorbierende Substanz Methylenblau eingebracht wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als absorbierende Substanz ein reduziertes Porphyrin oder dessen Aggregate eingesetzt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als absorbierende Substanz ein Phtalocyanin eingesetzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels für die thermische Behandlung von tumorösem Gewebe durch Bestrahlung mit einer im optischen Fenster von biologischem Gewebe liegenden Strahlung, vorzugsweise Laserstrahlung. Anwendungsgebiet ist die Medizin, insbesondere die Therapie von Tumoren. Es sind aber auch Hautkrankheiten, beispielsweise die Psoriasis (Schuppenflechten) damit zu behandeln.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die thermische Behandlung von tumorösem Gewebe unter Verwendung elektromagnetischer Strahlung ist bekannt. Im allgemeinen wird ein leistungsstarker Laser eingesetzt, man spricht von einem sogenannten Laserskalpell. Durch Absorption der Laserstrahlung durch das Gewebe erfolgt hier eine thermische Wirkung, dabei kann mit dem Laser beispielsweise das Gewebe geschnitten werden, verdampft werden oder es kann eine Koagulation erfolgen. Diese Behandlung ist jedoch nicht selektiv. Man nutzt die Absorption des Gewebes aus. Die Absorption von tumorösem und gesundem Gewebe unterscheidet sich nicht wesentlich. Damit entsteht der Nachteil der mangelnden Unterscheidung von tumorösem und gesundem Gewebe und die Gefahr der Schädigung des gesunden Gewebes in einem nicht genau feststellbaren Umfang. Es ist auch bekannt, zur besseren Unterscheidung von tumorösem und gesundem Gewebe ein im tumorösen Gewebe selektiv ablagerbares Mittel, z. B. Hämatoporphyrinderivat in das Gewebe einzubringen. Dieses Mittel fluoresziert im Laserlicht und läßt eine bessere Unterscheidung der beiden Gewebe zu. Es bleibt der Nachteil, daß an den Grenzen, d. h. beim Übergang vom tumorösen zum gesunden Gewebe die vergleichsweise energiereiche Laserstrahlung auch große Teile des gesunden Gewebes schädigt (DE 2910760).

Entscheidend für die therapeutische Wirkung ist die Größe der thermischen Wirkung. Therapeutische Effekte an tumorösem Gewebe können bei Gewebetemperaturen ab 41°C erzielt werden (Svaasand L.O., Med. Phys. 1 [1983] 10). Es gibt verschiedene bekannte Verfahren, diese thermischen Effekte zu erhöhen. Als Beispiel sei die DD 156417 genannt, die Lichtleitkabel, durch die das Laserlicht geleitet wird, an ihrem Ende mit einem die Laserstrahlung absorbierenden Element versieht. Dieses Element bewirkt dann eine verstärkte Wärmeentwicklung, die für die therapeutischen Zwecke ausgenutzt wird. Es kann direkt an das tumoröse Gewebe herangeführt werden. Ein versehentliches Auftreffen auf gesundes Gewebe schädigt dann dieses genauso.

Es existiert bereits eine Form der selektiven Therapie. Sie ist durch die Applikation von photodynamisch wirksamen, und sich selektiv an tumorösem Gewebe anlagernden Stoffen gegeben. Diese Photosensibilisatoren müssen sich durch eine hohe Intersystem-Crossing-Rate (ISC) auszeichnen. Bei dieser Therapie werden die Bestrahlungsleistungsdichten so gering gewählt, daß keine thermische Nekrosegefahr auftritt. Die Wirkung der Therapie beruht lediglich auf photochemischen Effekten (Doiron DR, Gomer CJ [1983] Porphyrin Localization and Treatment of Tumours, Alan R. Liss., N. Y.).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines Mittels für die Verbesserung der thermischen Behandlung von tumorösem Gewebe, wobei die genannten Nachteile des Standes der Technik vermieden werden sollen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels für die thermische Behandlung von tumorösem Gewebe anzugeben, das sowohl eine selektive Anlagerung im kranken tumorösem Gewebe gewährleistet, als auch eine gezielte thermische Behandlung (Therapie) ermöglicht.

Die Lösung dieser Aufgabe gelingt mit einem Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels für die thermische Behandlung von tumorösem Gewebe durch Bestrahlung mit einer im optischen Fenster von biologischem Gewebe liegenden Strahlung, vorzugsweise Laserstrahlung, erfindungsgemäß dadurch, daß pharmazeutische Zusammensetzungen in eine geeignete Applikationsform überführt werden, die eine im tumorösem Gewebe selektiv ablagerbare, im roten und/oder nahen infraroten Spektralbereich stark absorbierende Substanz enthalten.

Aus der Anzahl der absorbierenden Stoffe kommen Methylenblau. Ein reduziertes Porphyrin oder dessen Aggregate oder Phtalocyanin in Frage, andere sind ebenso möglich.

Eine Fluoreszenzfähigkeit und hohe ISC-Rate der Stoffe ist nicht notwendig. Sollten diese Stoffe jedoch auch photodynamisch wirksam sein, kann die beabsichtigte thermische Behandlung durch eine photochemische verstärkt werden.

Die Substanzen können unter Verwendung nicht-toxischer pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe und Verdünnungsmittel in eine oral verabreichbare oder in eine injizierbare oder in eine instillierbare Formulierung übergeführt werden und entsprechend der jeweiligen Applikationsform in Mengen von 0,01 bis 99 Gew.-% in der erfindungsgemäß hergestellten pharmazeutischen Zusammensetzung enthalten sein.

Vorteil der Erfindung ist es, daß ein Arzneimittel geschaffen wurde, das eine mögliche Therapieform ohne chirurgischen Eingriff, d. h. unter Verwendung von Lichtleitern ermöglicht, zum anderen kann die Gefahr einer Schädigung von gesundem Gewebe vermieden werden und durch die selektive Anlagerung der Substanz. Das Charakteristische ist, daß die verwendete Strahlung für das gesunde Gewebe ohne Wirkung bleibt und die Ansammlung der Energie durch die Absorption des selektiv angelagerten Mittels für die Zerstörung dieses Gewebes sorgt.

Ausführungsbeispiel

Das Wesen der Erfindung soll an einem im folgenden beschriebenen Ausführungsbeispiel näher erläutert werden.

Für die Behandlung von Patienten mit Harnblasenkarzinom ist die selektive Thermotherapie in Verbindung mit dem Farbstoff Methylenblau möglich. Es ist bekannt, daß Methylenblau im Bereich zwischen 600 und 700 nm eine starke Absorption zeigt. Das Maximum der Absorptionsbande der Monomere liegt bei etwa 670 nm.

Zudem zeigten Untersuchungen, daß eine Korrelation zwischen dem Grad der Färbung von Tumorgeweben und dem Grading besteht.

Für die Durchführung der selektiven Thermotherapie wird erfindungsgemäß eine Lösung hergestellt, die als wirksame Substanz Methylenblau in einer Konzentration von 0,1 bis 0,5 Gew.-% in einem nicht-toxischen, in der Medizin üblicherweise verwendeten Lösungsmittel enthält. Diese Methylenblaulösung wird in die Blase gefüllt, nach etwa einer halben Stunde die Blase entleert und mit destilliertem Wasser gespült. Tumoröses Gewebe zeigt jetzt eine bläuliche Färbung. Die Laserstrahlung eines Kryptonionenlasers, der bei 647 nm und 676 nm emittiert, wird über einen Lichtleiter in die Blase gefüllt und diese breitflächig bestrahlt. Die Leistungsdichte für die Durchführung der Thermotherapie soll mindestens 200 mW/cm² betragen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)